



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
ÁREA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“COMPARACIÓN CITOMÉTRICA E INMUNOHISTOQUÍMICA DE
LOS GRANULOMAS A CÉLULAS GIGANTES CENTRALES Y
PERIFÉRICOS”**

JUAN FRANCISCO ARZOLA ROBER

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL
Prof. Asist. T.M. María Eugenia Franco M.**

**TUTORES ASOCIADOS
Prof. Asist. Dra. Iris Espinoza S.
Prof. Titular Dr. René Rojas S.**

**SANTIAGO – CHILE
2005**

INDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN_____	1
2. MARCO TEÓRICO_____	3
3. HIPÓTESIS_____	14
4. OBJETIVO GENERAL _____	14
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS _____	15
6. MATERIAL Y MÉTODO_____	16
7. RESULTADOS_____	21
8. DISCUSIÓN _____	42
9. CONCLUSIONES_____	53
10. RESUMEN _____	55
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	57

1. INTRODUCCIÓN

Las lesiones a células gigantes son un grupo de patologías que afectan a los maxilares y que presentan características histopatológicas similares, destacándose la presencia de un contenido variable de células gigantes multinucleadas en un estroma de células fusadas u ovoides y áreas de hemorragia. El diagnóstico diferencial de estas lesiones se realiza a través de sus características clínicas, radiológicas, histopatológicas y exámenes de laboratorio (1).

Estas patologías se clasifican en: Granuloma Central a Células Gigantes (GCCG), Tumor Verdadero a Células Gigantes (TVCG), Quiste Óseo Aneurismático (QOA), Tumor pardo de Hiperparatiroidismo y Querubismo. De estas lesiones el GCCG es el más frecuente, conformando el 76% de estas lesiones en una revisión del IREPO (Instituto de Referencia de Patología Oral de la Universidad de Chile) entre los años 1975 y 1996 (1).

Existe además una patología de similares características histopatológicas que se presenta en los tejidos blandos de la cavidad oral (encía adherida) conocido como Granuloma Periférico a Células Gigantes (2).

El Granuloma Central a Células Gigantes (GCCG) y el Granuloma Periférico a Células Gigantes (GPCG), son dos lesiones que aunque se

asemejan mucho en sus características histológicas, difieren de manera importante en su comportamiento clínico. El GCCG a pesar de ser una lesión no neoplásica se puede comportar de manera muy destructiva, provocando gran osteolisis en los huesos maxilares, en cambio el GPCG afecta la encía adherida y sólo en algunas ocasiones es capaz de provocar un socavado en el hueso subyacente (2).

La etiopatogenia de los GCCG y GPCG y el origen de las células que conforman estas lesiones, siguen siendo tema de controversia. Se han realizado estudios enzimáticos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, con la finalidad de identificar la estirpe y la histogénesis de las células gigantes, sin embargo, aún no se ha logrado establecer satisfactoriamente el origen de estas células (3).

Con este estudio pretendemos aportar en la caracterización de las células que conforman estas patologías y comparar las características citométricas de las células gigantes, resultados que podrían ayudar a comprender las diferencias de comportamiento de estas lesiones.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GRANULOMA CENTRAL A CÉLULAS GIGANTES

El GCCG es una lesión osteolítica no neoplásica de carácter benigno, se caracteriza por la presencia de células tanto mononucleares como multinucleadas (4). Se presenta exclusivamente en los maxilares, a pesar que se han descrito en otros huesos, situación no del todo esclarecida (5,6). Su etiología aún es desconocida (7).

Según Jaffe (8) el GCCG correspondería a una lesión reactiva, ya que la presencia de células gigantes multinucleadas sería consecuencia de una hemorragia intramedular o trauma y no a elementos proliferativos tumorales. Es por esto que al principio se consideró como un “Granuloma reparativo”, es decir, una lesión reparativa del hueso. Sin embargo se prefiere descartar el concepto de reparativo, ya que esta entidad puede ser potencialmente destructiva, infiltrativa y expansiva (9).

A pesar de que la forma de presentarse puede ser variable, existen algunas características en común.

Esta lesión puede encontrarse en un amplio rango de edad. Según Neville (2) se da entre 2 y 80 años pero más del 60% de los casos se producen antes de los 30 años, preferentemente en personas de sexo femenino (65%), afectando mayormente a la mandíbula (70%), sobre todo

en la zona anterior pudiendo incluso cruzar la línea media (2,7,9). En un estudio de 83 casos realizado según archivos del Instituto de Referencia de Patología Oral de la Universidad de Chile (IREPO), existiría una discrepancia con la literatura extranjera en la ubicación más frecuente, encontrándose que la zona posterior de la mandíbula (84%) estaría afectada con mayor frecuencia que la zona anterior (16%) (10). Esta lesión sería además la más frecuentemente diagnosticada en Chile dentro de las lesiones centrales agresivas benignas (10).

El GCCG es un proceso circunscrito (9), la mayor parte de las veces se desarrolla de manera asintomática y se detecta como un hallazgo radiográfico o por la expansión indolora del hueso afectado. En algunos casos se presenta con un comportamiento más agresivo, asociado a dolor, parestesia, perforación de corticales óseas (2,11) e incluso ulceración de la mucosa (9).

Hasta el año 1953 el GCCG se diagnosticaba en forma indistinta como Tumor Verdadero a Células Gigantes, el mismo que afectaba a los huesos largos (8). Posteriormente Waldron y Shafer (12) los relacionan como lesiones similares y probablemente idénticas. Señalando que las diferencias de distribución, de edad y comportamiento clínico, corresponderían más bien a una consecuencia de la anatomía de los huesos maxilares, que permitirían un diagnóstico precoz y un acceso quirúrgico más simple. Años más tarde esta teoría sería ratificada por Auclair (7)

postulando que ambas lesiones conformarían un mismo proceso, modificadas por la edad del paciente y por la ubicación de la patología.

Posteriormente basándose en criterios clínicos e histológicos, se establecieron parámetros enfocados al diagnóstico diferencial de lesiones de células gigantes, separándolas en lesiones no agresivas y agresivas, relacionando las primeras con los GCCG y las segundas con el TVCG (13). Por lo tanto se suele pensar que cuando la lesión es muy agresiva tiene un comportamiento similar al tumor verdadero, por lo que se tiende a relacionar con esta patología, pero pese a que aún no existe un acuerdo general, se continúa considerando al GCCG como una lesión no neoplásica.

Es así como actualmente se acepta que existen 2 variedades de GCCG: Las lesiones **no agresivas**: que no generarían dolor, de crecimiento lento, con aumento de volumen variable y que no estarían asociadas a rizalisis, perforación de corticales, ni recurrencia. Y las lesiones **agresivas** que estarían asociadas a dolor, rápido crecimiento, gran aumento de volumen, reabsorción radicular, perforación de corticales y recurrencia (11,14).

Radiográficamente el GCCG no tiene una imagen patognomónica, sólo sugerente (1). Se suele observar una imagen preferentemente radiolúcida, multilocular y de bordes definidos. Esta lesión se asocia además

frecuentemente a reabsorción radicular, expansión y perforación de tablas (15).

La mayoría de estas lesiones son tratadas con enucleación y curetaje (2, 9,16). Nuevos tratamientos que se han implementado en el último tiempo, mediante inyecciones de corticoides (Triamcinolona 30 mg), han mostrado un progresivo mejoramiento y una eventual resolución de las lesiones basado en 2 posibles teorías: la inhibición de la producción extracelular de proteasas lisosomales y la acción apoptótica esteroideal en células tipo osteoclastos. Ambos mecanismos provocarían un cese de la reabsorción ósea favoreciendo la formación de hueso (17).

Otro tratamiento que ha sido probado es la inyección de calcitonina, que actuaría inhibiendo a los osteoclastos al unirse a los receptores de calcitonina que estas células presentan en su superficie. Estudios clínicos han demostrado buenos resultados probablemente a través del control de la osteoclastogénesis, pero aún se desconoce la forma en que afecta la proliferación de las células del estroma (18,19). De Lange (20) observó que aplicando dosis diarias de calcitonina en distintas concentraciones, al cabo de un año provocaba la remisión completa de las lesiones sin observar rasgos de recurrencia, pero no aclara ni el mecanismo con el cual actúa la calcitonina, la duración ideal del tratamiento, ni la dosis óptima.

También se probó el uso de inyecciones de interferón alfa adjuntamente al curetaje quirúrgico, terapia que presentó un efecto

ventajoso atribuible a la acción antiangiogénica del interferón alfa, pero los resultados de esta terapia no pueden ser considerados válidos por sí solos, ya que los efectos pueden ser debidos al curetaje que interrumpió el curso natural de la lesión (21).

Los bifosfonatos, utilizados en osteoporosis, se han inyectado intralesionalmente en tumores a células gigantes, estos provocarían una detención de la reabsorción ósea inhibiendo la actividad osteoclástica y promoviendo la apoptosis, tanto de los osteoclastos como de las células neoplásicas del estroma (22).

Estos nuevos tratamientos permitirían disminuir el tamaño de la lesión, siendo más conservadores que la terapia quirúrgica o como complemento de ésta para evitar realizar cirugías extensas.

El promedio de recurrencia de los GCCG es de 16% después de un período de vigencia de 48 meses (9), pero en estudios con un gran número de casos las tasas de recurrencia van entre un 11% y un 50% o más (7,9). En Neville (2) se indica un rango entre 15 y 20%. Las lesiones agresivas tienen una mayor probabilidad de recurrencia, en general responden a un segundo curetaje, pero en varios casos pueden requerir de un tratamiento quirúrgico más radical (2).

El pronóstico a largo plazo es bueno. La correlación histopatológica y el comportamiento clínico es cuestionable, pero al parecer las lesiones agresivas con células gigantes de gran tamaño uniformemente distribuidas y con un fondo muy celular, tienen mayor tendencia a recurrir (2).

El número de células por campo y el tamaño celular promedio que presentan estas lesiones ha sido muy poco estudiado (11) y no existen estudios que incorporen la evaluación de los precursores de estas células gigantes que actualmente pueden ser identificadas con técnicas especiales.

2.2. GRANULOMA PERIFÉRICO A CÉLULAS GIGANTES

El granuloma periférico a células gigantes (GPCG) es una lesión gingival reactiva benigna, relativamente frecuente y constituye la patología a células gigantes más común en los maxilares (23). Se desarrolla sobre la encía adherida, comúnmente asociada con la presencia de factores irritantes, como placa bacteriana, cálculos dentales, exodoncias y mala higiene bucal (24) o a trauma crónico (23).

También ha sido llamado tumor periférico de células gigantes, épulis de células gigantes, osteoclastoma, granuloma reparativo de células gigantes e hiperplasia de células gigantes de la mucosa oral (23).

Es más frecuente en mujeres y se presenta con mayor incidencia (40%) (23) en personas entre los 40 y 60 años de edad (25), aunque puede darse en cualquier etapa de la vida (26). Existe una posible influencia hormonal en el desarrollo de ésta patología que explica la predilección de presentarse en mujeres ya que se han encontrado receptores de estrógenos en la superficie de células del estroma (27).

Clínicamente es una lesión que se caracteriza por un aumento de volumen exofítico que se desarrolla de manera indolora y que se presenta firme, suave, brillante o como una masa sésil o pediculada, pudiendo variar de color rojo oscuro o rojo azulado, púrpura o azul; en ocasiones su superficie se ulcera, sangra con facilidad. Puede erosionar el hueso alveolar subyacente llegando a causar reabsorción del hueso alveolar y provocando incluso desplazamiento y movilidad de piezas dentarias (23, 26, 28).

Se piensa que el origen biológico de esta lesión podría ser el tejido conjuntivo del ligamento periodontal o el periostio (26). El tamaño de estas lesiones varía desde un pequeño aumento de volumen a un agrandamiento mayor, pero generalmente son lesiones menores a 2 cm. de diámetro (23), sin embargo en algunos casos podría alcanzar los 5 cm. Lesiones grandes mayores a 2 cm. de diámetro se han asociado a pacientes mujeres con bajo nivel de higiene oral y xerostomía (29).

Su ubicación más común es la mucosa gingival entre el primer molar y los incisivos (29), en las papilas interdentarias, rebordes edéntulos o en la encía marginal (23). Se da levemente más en mandíbula que en maxilar (9).

Las características radiográficas no son muy considerables, pero en ocasiones puede observarse un socavado en la superficie del hueso alveolar debajo de la lesión (9) y en raras ocasiones se puede ver reabsorción radicular (29, 30).

El tratamiento de esta patología consiste en la exéresis de la lesión, con un amplio legrado de su base para evitar la aparición de recidivas (23). Se sabe también que después de la escisión, el índice de recurrencias es de 4,9 % a 11 % (24, 28), con un promedio de 10 % en los casos publicados (25).

Histológicamente, el GCCG y el GPCG están constituidos por una proliferación de células fusiformes mononucleares, proliferación de capilares, hemorragia, depósitos de hemosiderina, con una cantidad variable de infiltrado inflamatorio agudo o crónico y un número variable de células gigantes multinucleadas en el estroma que es su característica más representativa (7, 9, 24, 28). Sin embargo, estas dos lesiones difieren además de su localización extraósea e intraósea, en la edad en la cual se manifiestan, su asociación con algunos factores de riesgo locales y especialmente en su comportamiento clínico (7, 9, 24, 31).

En la actualidad a pesar de conocerse las características histológicas del GCCG y GPCG, no existe un acuerdo general sobre el origen de las células gigantes y la función de éstas dadas las características de osteoclastos que se les han atribuido recientemente, debido a su positividad para la tinción TRAP (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase) (4,32). Además se desconoce como participarían las células mononucleares del estroma en la etiopatogenia de la lesión.

Estudios citométricos de ambas patologías son escasos en la literatura, pero se describe que entre las lesiones centrales serían de mayor agresividad aquellas con células de mayor tamaño y con un mayor número de células por campo (11). Los GPCG por su baja capacidad destructiva a nivel óseo y su crecimiento autolimitante deberían presentar células gigantes de menor tamaño y en menor cantidad.

Este trabajo tiene como finalidad comparar las características morfológicas, tamaño celular, número de células por área de lesión, de diferenciación celular osteoclástica o mesenquimática y de proliferación de las poblaciones celulares que conforman estas patologías con el propósito de contribuir a esclarecer el origen y naturaleza de estas lesiones; resultados que podrían contribuir a la comprensión de las diferencias de comportamiento de las mismas.

3. HIPÓTESIS

Las poblaciones celulares que constituyen las lesiones centrales y periféricas a células gigantes presentan diferentes patrones morfológicos, de diferenciación y actividad celular.

4. OBJETIVO GENERAL

Describir las características citométricas, los patrones de diferenciación y actividad de las poblaciones celulares que forman el granuloma central y periférico a células gigantes.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar la presencia de células con diferenciación osteoclástica en GCCG y GPCG.
- 2) Comparar el número de células gigantes multinucleadas que se observan en GCCG y GPCG.
- 3) Comparar el tamaño de las células gigantes multinucleadas que se observan en GCCG y GPCG.
- 4) Caracterizar la capacidad proliferativa y el patrón de diferenciación mesenquimática y hematopoyética de las células que conforman estas lesiones.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Se revisaron los casos diagnosticados como Granulomas Centrales a Células Gigantes (GCCG) y Granulomas Periféricos a Células Gigantes (GPCG) registrados en el IREPO desde el año 1994 hasta el año 2005. Se observaron los cortes histológicos para confirmar sus diagnósticos histopatológicos y se descartaron los casos de muestras pequeñas que podrían ser insuficientes para los análisis posteriores, casos de lesiones descritas de origen intraóseo pero que se observaba una proliferación celular bajo el epitelio y que no se podía confirmar ese origen, además, un caso que fue reasignado al diagnóstico de quiste óseo aneurismático.

Se revisaron las fichas clínicas pertenecientes a cada caso y se obtuvo datos de sexo y edad, características de la lesión como ubicación, sintomatología, recurrencias y además de antecedentes de tratamiento previo, como cirugías o inyección de corticoides (Ej. Triamcinolona, Betametasona).

Como criterio de exclusión, se consideró los casos que habían sido sometidos a tratamientos previos. De este modo, no se incluyeron lesiones que presentaban recidivas luego de haber sido tratadas mediante cirugía. No se obtuvieron casos que hubiesen sido tratados con inyecciones de medicamentos.

Finalmente de los casos seleccionados, se escogió al azar una muestra correspondiente a 20 casos para cada una de las lesiones.

6.2. OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA DE LAS MUESTRAS

6.2.1. **Caracterización histomorfológica en células teñidas con técnica TRAP**

Para el examen microscópico de las células gigantes multinucleadas y sus precursores, las muestras fueron teñidas con la Técnica TRAP.

La enzima Tartrate-resistant Acid Phosphatase se detectó en cortes de tejidos incluidos en parafina usando un kit comercial marca Sigma. Esta técnica se utiliza para detectar monocitos en sangre y osteoclastos en tejidos. Las observaciones fueron hechas con un aumento de 400x en un microscopio Zeiss.

En muestras teñidas con la técnica enzimática TRAP se contó el

número y se midió el tamaño (área) de todas las células que presentaron marcación positiva para ésta tinción. Este análisis fue ciego debido a que el examinador no conocía a que tipo de lesión pertenecía cada caso. Para realizar este estudio citométrico se fotografiaron 20 campos al azar (de 0,03 mm² cada uno) para cada caso estudiado, con un aumento de 400x, usando una cámara digital Cannon Power Shot S500 con aumento de zoom óptico de 3x. Para calibrar el área de campo, se fotografió bajo estas mismas condiciones una cámara Neubauer que tiene medidas graduadas. El área calculada fue de 0.03 mm² con un aumento de 400x y zoom óptico 3x, (ancho 200 μ m x alto 150 μ m, 3,2 pixeles/ μ m), esto fue considerado como un campo. Cada fotografía digital fue analizada mediante el software Image J (National Institute of Health) y calibrada según las medidas señaladas anteriormente. La superficie total analizada para cada caso es equivalente a la suma de las superficies de los 20 campos que se examinaron por cada caso, lo que es igual a 0,6 mm².

El software Image J, se utilizó para realizar el análisis de la fotografías. Con este programa se contó y midió el área de las células que mostraron reacción TRAP (+). Se obtuvo el número de células por campo en un área de 0,03mm² y por caso en una superficie de 0.6 mm², además el número total de células en cada lesión, se calculó el promedio de células de los casos y el promedio del total de células en el total de campos.

Además se midió el área que presentaba cada célula, se calculó el promedio de tamaño de células (área) de cada caso y el promedio de tamaño celular de todos los casos, asimismo el promedio de área de las células en el total de campos.

6.2.2. Método inmunohistoquímico

Se obtuvieron cortes de 5 μ m de las lesiones los que se colocaron en portaobjetos silanizados, luego de desparafinar e hidratar se realizó en ellos el protocolo de inmunohistoquímica utilizando la técnica de inmunoperoxidasa-DAB que produce una tinción café en las células positivas para el anticuerpo. Se utilizó el anticuerpo Ki-67 para detectar actividad de proliferación celular que presentaban las lesiones. Además se realizó inmunomarcación con Vimentina para detectar la presencia de células con diferenciación fibroblástica y con CD-45, para ver células de origen hematopoyético. Todos los reactivos utilizados eran de la marca ZYMED.

6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El número de células TRAP(+) y el área de estas células fueron resumidos con los valores de sus promedios y sus respectivas desviaciones estándares. Para la comparación de los resultados obtenidos entre los dos grupos en estudio se utilizó la prueba test -T, considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor P menor o igual a 0,05. Los análisis fueron realizados con el programa computacional STATSOFT.

7. RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En este estudio se analizaron casos de Lesiones Centrales (GCCG) y Periféricas a Células Gigantes (GPCG). De los 20 casos analizados de GCCG 15 correspondieron a mujeres, por lo tanto, la relación hombre mujer fue de 1:3. En las lesiones de GPCG la relación fue 1:1.

La edad promedio de los pacientes con GCCG fue de 29 años en un rango que va entre 7 y 76 años, es posible observar que el 60% de los casos de GCCG se observaron en menores de 30 años. El promedio de edad en los pacientes con GPCG fue de 41,4 años, el rango de edades fue entre 9 y 75 años, la distribución de edades fue más amplia que en el caso anterior, el 50% tenía menos de 40 años (tabla I).

Tabla I. Rango de edades de los casos analizados

Rango de Edad	GCCG		GPCG	
	N°	%	N°	%
0 a 10 años	1	5	2	10
11 a 20 años	5	25	1	5
21 a 30 años	6	30	3	15
31 a 40 años	4	20	4	20
41 a 50 años	3	15	3	15
51 a 60 años	0	0	3	15
61 a 70 años	0	0	3	15
71 a 80 años	1	5	1	5
total	20	100	20	100

Como se muestra en la Tabla II, de las lesiones analizadas de GCCG, 12 casos afectaron a la mandíbula, con un porcentaje de 60%, mientras que en los GPCG fue más frecuente la ubicación en el maxilar con 11 casos (55%) y 5 casos (25%) se presentaron en mandíbula, aunque cabe destacar que en 4 casos (20%) no se tuvo el dato de ubicación, ya que éste no se encontró especificado en las fichas clínicas correspondientes.

Tabla II. Ubicación de las lesiones

Zona	GCCG		GPCG	
	N°	%	N°	%
Maxilar	8	40	11	55
Mandíbula	12	60	5	25
Sin dato	0	0	4	20
Total	20	100	20	100

7.2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Las lesiones centrales y periféricas a células gigantes se caracterizan por presentar células gigantes en un estroma de células ovoides o fusadas,

estas características se pueden apreciar con la técnica de tinción corriente H-E en las figuras 1a y 1b (Pág.35). Otra característica de estas patologías es la presencia de hemorragia y hemosiderina que se puede observar en las imágenes 1b, 2a y 2b.

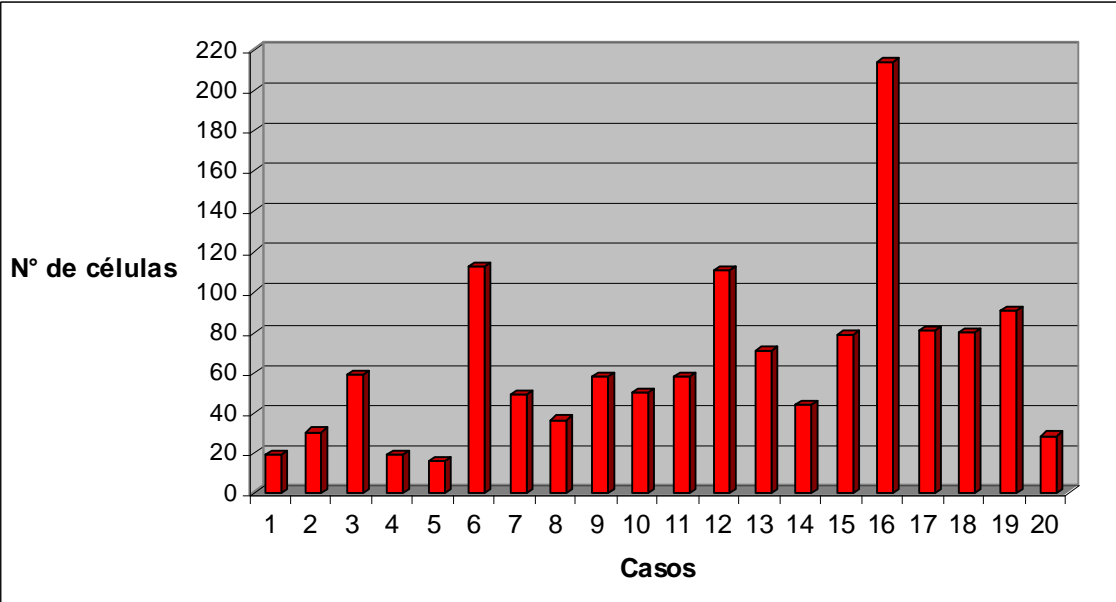
En el GCCG se produce una proliferación intraósea que reemplaza el tejido óseo normal como se observa en la figura 3a (Pág. 35). En la figura 3b se puede ver como células gigantes pueden estar cercanas a trabéculas en áreas de tejido óseo.

7.3. NÚMERO DE CÉLULAS TRAP(+) QUE SE OBSERVAN EN GCCG Y GPCG

Las células gigantes multinucleadas fueron evidenciadas mediante la técnica TRAP, ésta permite identificar células de estirpe osteoclástica. Se observaron además, con esta técnica, células con menor número de núcleos y menor tamaño, además células mononucleares que han sido consideradas como precursoras de los Osteoclastos (figuras 5a y 5b, Pág. 38).

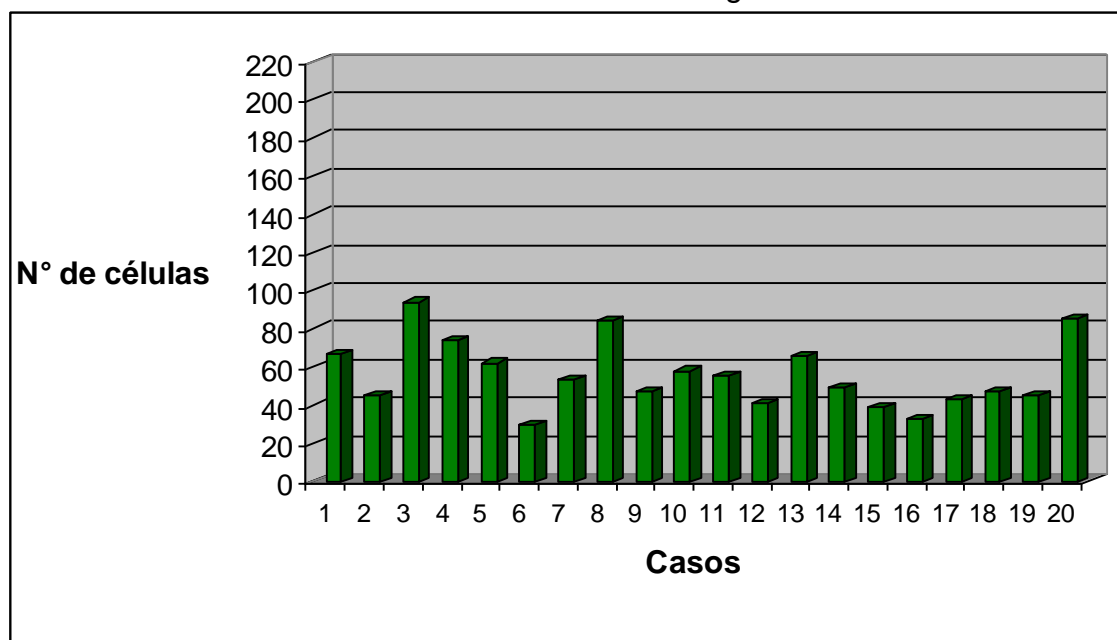
Como se ve en el Gráfico 1, el número de células por caso (en un área total de 0.6 mm^2), fue muy variable en los GCCG, encontrándose un rango entre 16 y 213 células, con un promedio de 64,6 células y DS: 45,1.

Gráfico 1. Número de células Trap (+) en un área de $0,6 \text{ mm}^2$, en Granulomas Centrales de Células Gigantes



En los casos de GPCG la cantidad de células contadas por caso fue menos variable que en los GCCG, encontrándose en los 20 casos un rango entre 30 y 94 células, con un promedio general de 55,9 y DS: 17,78 (Gráfico 2).

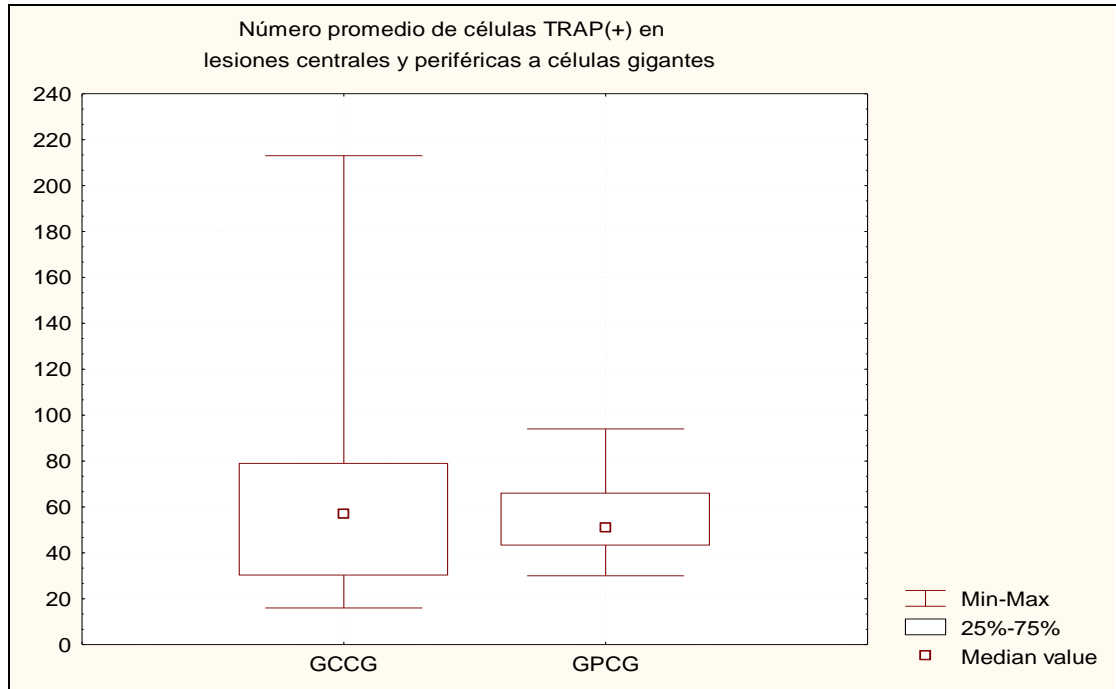
Gráfico 2. Número de células Trap (+) en un área de 0,6 mm² en Granulomas Periféricos de Células Gigantes.



El promedio de células TRAP (+) de los 20 casos analizados de cada lesión fue mayor para los GCCG (64,6) que para los GPCG (55,9), sin embargo al realizar una comparación del número de células TRAP (+) por caso, entre los GCCG y los GPCG, no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,43$, GL 38,).

En el gráfico 3 se observa la comparación de los promedios de células TRAP (+) por caso, entre los GCCG y los GPCG, y como se distribuyen los resultados, se observa además como se distancian los valores máximos y mínimos en forma más marcada en los GCCG.

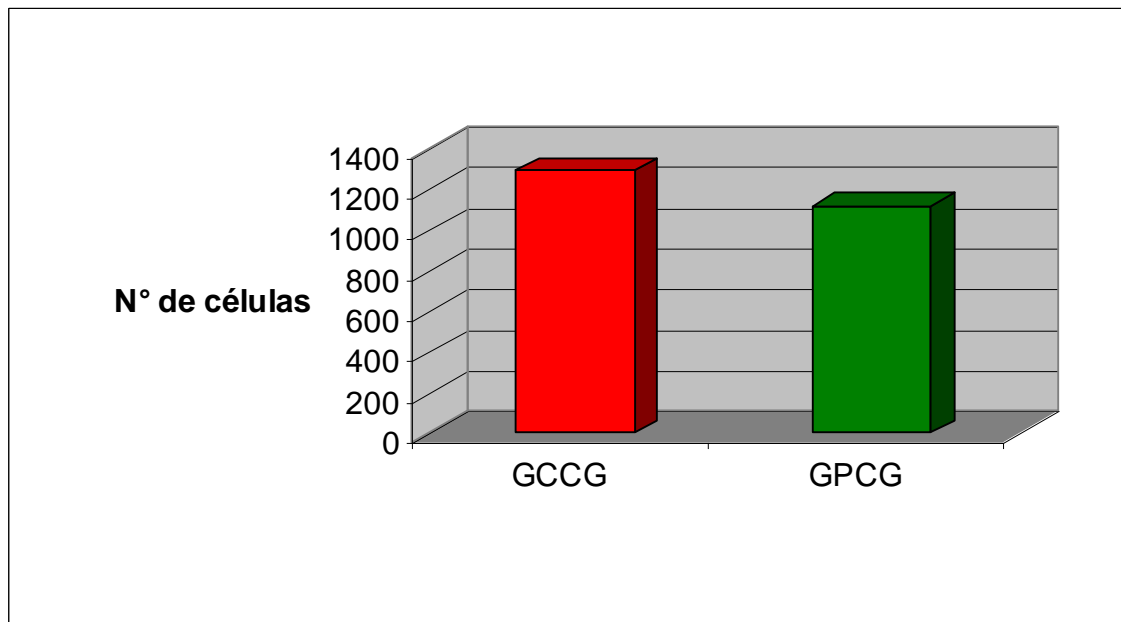
Gráfico 3



7.4. COMPARACIÓN DE NÚMERO DE CÉLULAS TRAP (+) POR CAMPO ANALIZADO QUE SE OBSERVAN EN GCCG Y GPCG

En el gráfico 4 se observa la diferencia entre ambas lesiones al sumar todas las células del número total de campos, encontrándose un total de 1292 células en los GCCG y 1117 células en los GPCG.

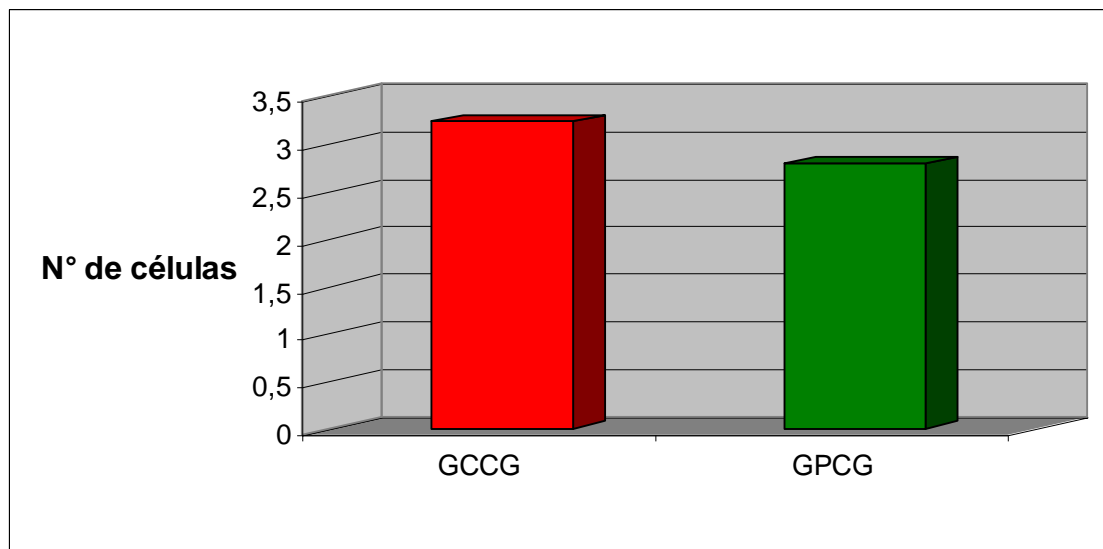
Gráfico 4. Número de células TRAP (+) contadas en todos los campos examinados.



En el Gráfico 5 se puede observar que el promedio de células TRAP (+) del total de campos examinados (400 campos para cada lesión) es mayor en los GCCG (3,23 células, DS: 2,95) que en los GPCG (2,79 células, DS: 1,99). Estos resultados fueron estadísticamente significativos, considerando el gran tamaño de muestra que fue de 400 campos comparados de cada patología.

($p= 0,014$, GL 798).

Gráfico 5. Número promedio de células TRAP (+) en el total de campos examinados.



En la figura 4a (Pág. 38) se muestra un campo con aumento 100x de un GPCG. En este caso se obtuvo un total de 47 células en los 20 campos analizados (área de 0,6 mm²). En la figura 4b se observa una fotografía similar a la anterior, pero que representa un caso de GCCG que muestra una alta densidad celular, con un total de 120 células en los 20 campos analizados (área de 0,6 mm²).

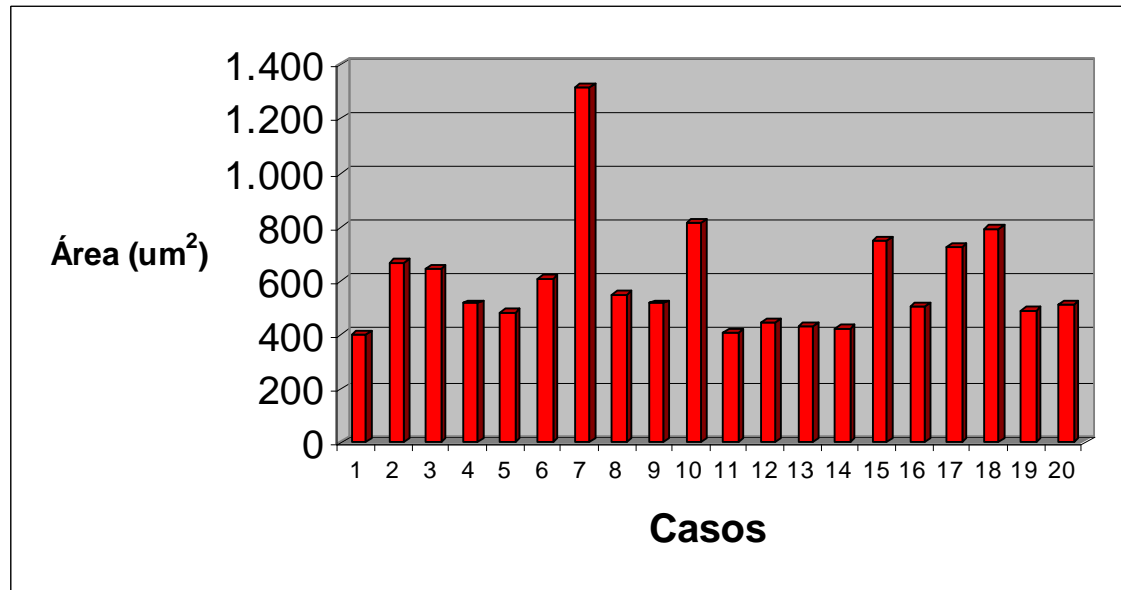
Es importante además destacar que en el GCCG se observó un mayor número de campos que no contenían células gigantes multinucleadas, equivalente a 63 campos en total, datos no graficados. El GPCG presento 47 campos en total con ausencia de células TRAP (+).

7.5. TAMAÑO DE LAS CÉLULAS TRAP (+) QUE SE OBSERVAN EN GCCG Y GPCG

Se midió el área de las células TRAP (+) como estimación del tamaño y se determinó el promedio de área de las células TRAP (+) que se presentaba en cada caso.

En los GCCG, como se observa en el Gráfico 6, el rango de áreas observadas fue entre $396,1 \mu m^2$ y $1313,79 \mu m^2$. La mayor parte (70%) de los casos presentaron un promedio de área celular entre 400 y $700 \mu m^2$. El promedio general de los 20 casos fue de $596,07 \mu m^2$ (DS: $212,87$). Sólo un caso presentó un área menor a $400 \mu m^2$.

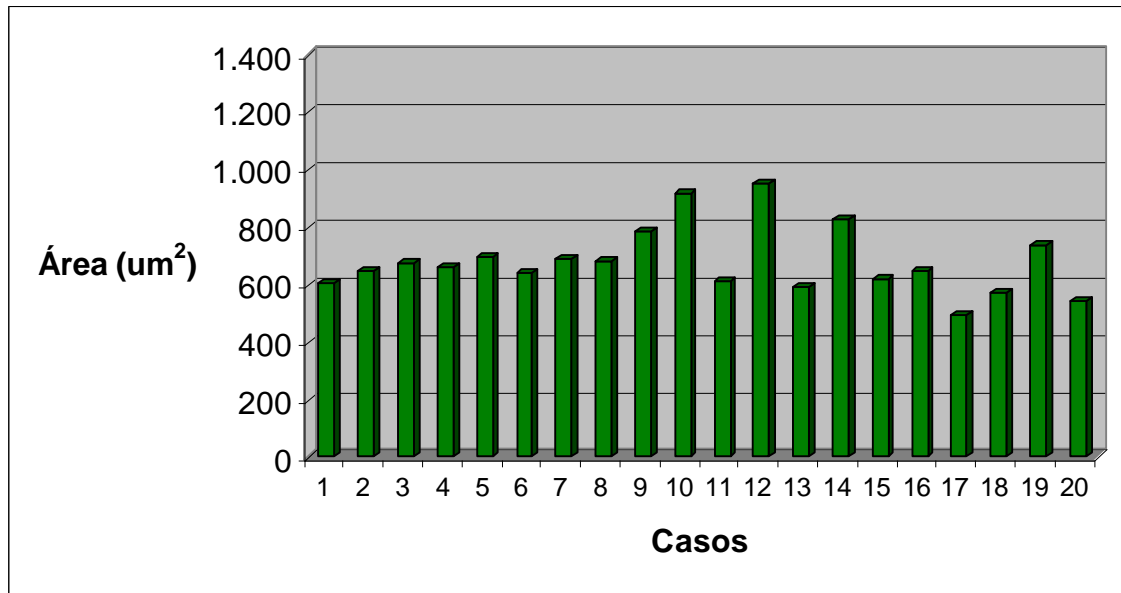
Gráfico 6. Tamaño promedio de las células TRAP (+) en Granulomas Centrales de Células Gigantes



En el caso de los Granulomas Periféricos de Células Gigantes (Gráfico 7), se observa que los casos analizados presentan un promedio de área celular más uniforme que en los GCCG. El promedio de las áreas fue $677,12 \mu m^2$ (DS: $116,55$), el caso de menor tamaño tuvo en promedio $491,76 \mu m^2$,

siendo el único caso cuya área media menos de $500 \mu m^2$. La mayoría de los casos (75%) presenta un área entra $500 \mu m^2$ y $700 \mu m^2$, mayores que para los GCCG. El caso de mayor tamaño corresponde a un área de $951,25 \mu m^2$ y existen sólo 3 casos que superan los $800 \mu m^2$.

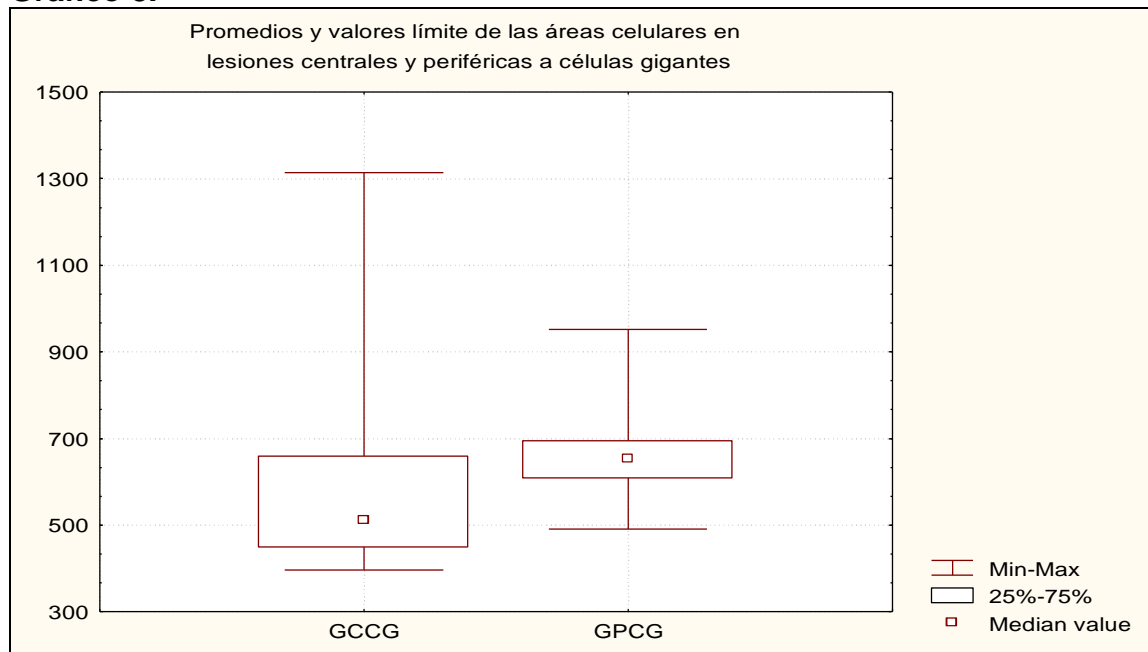
Gráfico 7. Tamaño promedio de células gigantes en Granulomas Periféricos de Células Gigantes.



Al comparar los promedios de tamaño de las células TRAP(+) por casos se pudo observar que los GPCG ($677,12 \mu m^2$; DS: 116,55) tienen células de un mayor tamaño promedio que los GCCG ($596,07 \mu m^2$; DS: 212,87). Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas ($p=0,144$, GL 38).

En el gráfico 8 se muestra la comparación de los promedios de tamaño celular por caso entre GCCG y GPCG, la distribución de los valores, y se observa los casos con valores máximos y mínimos, donde los valores en los GCCG, se alejan notoriamente comparados con los GPCG.

Gráfico 8.



7.6. COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS CÉLULAS TRAP (+) POR CAMPO QUE SE OBSERVAN EN GCCG Y GPCG.

Si se comparan los promedios de área celular de todos los campos

observados, encontramos que el promedio de los GPCG también es mayor ($621,44 \mu m^2$, DS: 424,26) comparado con GCCG ($548,10 \mu m^2$, DS: 501,89). Al realizar la comparación por campos la diferencia de tamaño entre las células medidas de los GCCG y GPCG es estadísticamente significativa ($p=0,026$, GL 798).

7.7. CARACTERIZACIÓN DE LA CAPACIDAD PROLIFERATIVA Y EL PATRÓN DE DIFERENCIACIÓN MESENQUIMÁTICA Y HEMATOPOYÉTICA DE LAS CÉLULAS QUE CONFORMAN LOS GCCG Y LOS GPCG.

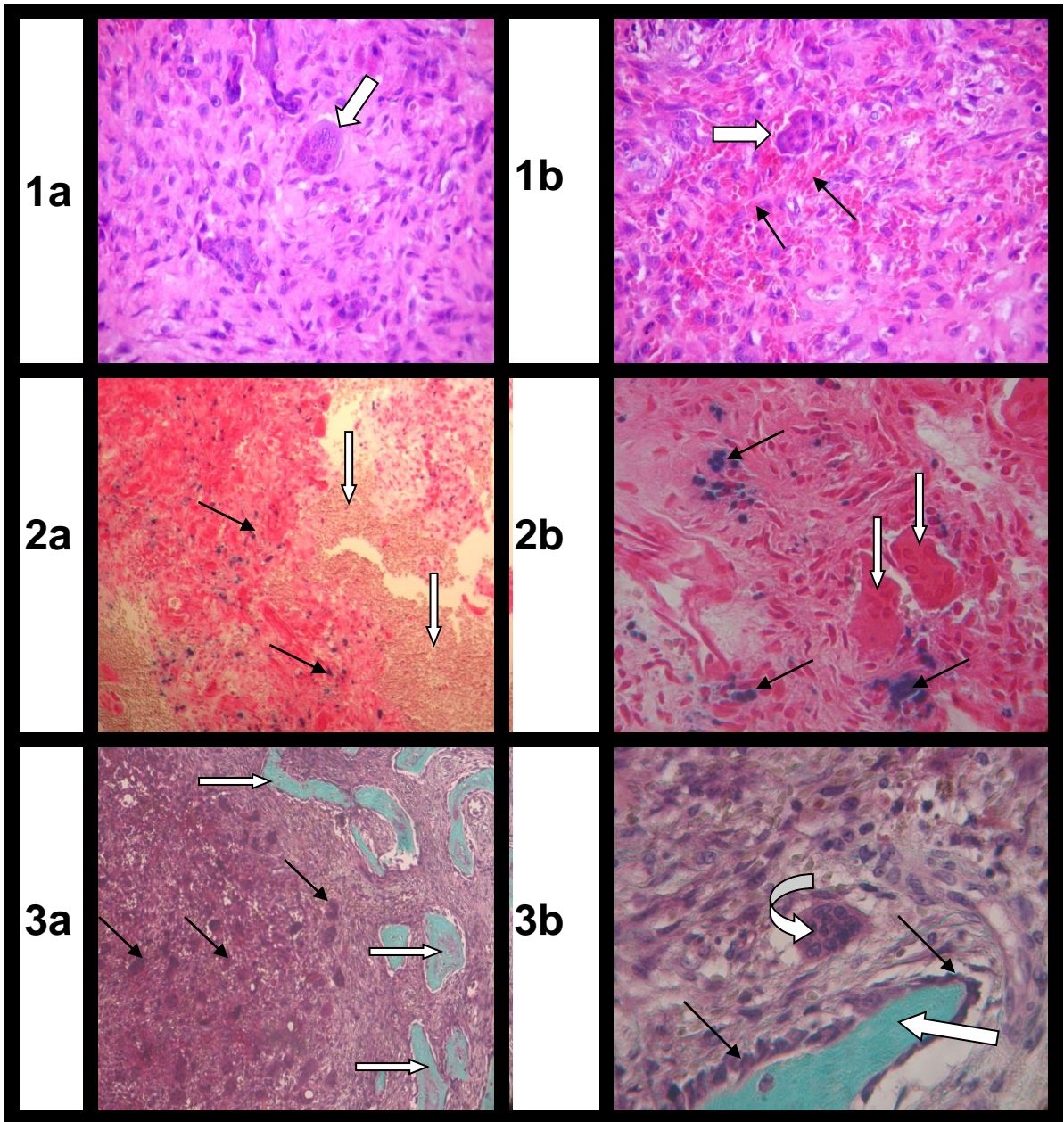
En las muestras analizadas de ambas lesiones se observaron células con núcleos positivos para Ki-67, es decir en multiplicación celular, en el denominado estroma de esta lesión, entre las células ovoides o fusadas del tipo fibroblastos (Figura 6b Pág.38). No se observaron células gigantes multinucleadas positivas para este marcador.

La gran mayoría de las células ovoides y fusadas que rodeaban a las células gigantes multinucleadas fueron positivas a nivel de su citoplasma para el marcador Vimentina de filamentos intermedios de células de origen mesenquimático. Las células gigantes multinucleadas no fueron positivas para este marcador (Figura 6a Pág. 38).

Ni las células Gigantes multinucleadas ni las células mononucleadas


que conformaban las lesiones fueron positivas para el marcador CD-45 (Antígeno leucocitario común), marcador de células de origen hematopoyético.

Figuras 1, 2, 3. Imágenes de lesiones centrales y periféricas a células gigantes



LEYENDA DE IMÁGENES

Figura 1. Tinción Hematoxilina y eosina. Fotografías de cortes histológicos de lesión a células gigantes con aumento de 400 x.

1a.  Célula Gigante multinucleada sobre un fondo de células fusadas mononucleares.





1b.  Células Gigante multinucleada, se encuentra en relación a zonas de hemorragia (), los eritrocitos se observan en la fotografía de color rojo.

Figura 2. Tinción Azul de Prusia.

2a. Fotografía de lesión a células gigantes con aumento de 100 x más zoom óptico de 3x. Se observa zona con gran cantidad de eritrocitos extravasados () y hemosiderina que se ve de color azul ().



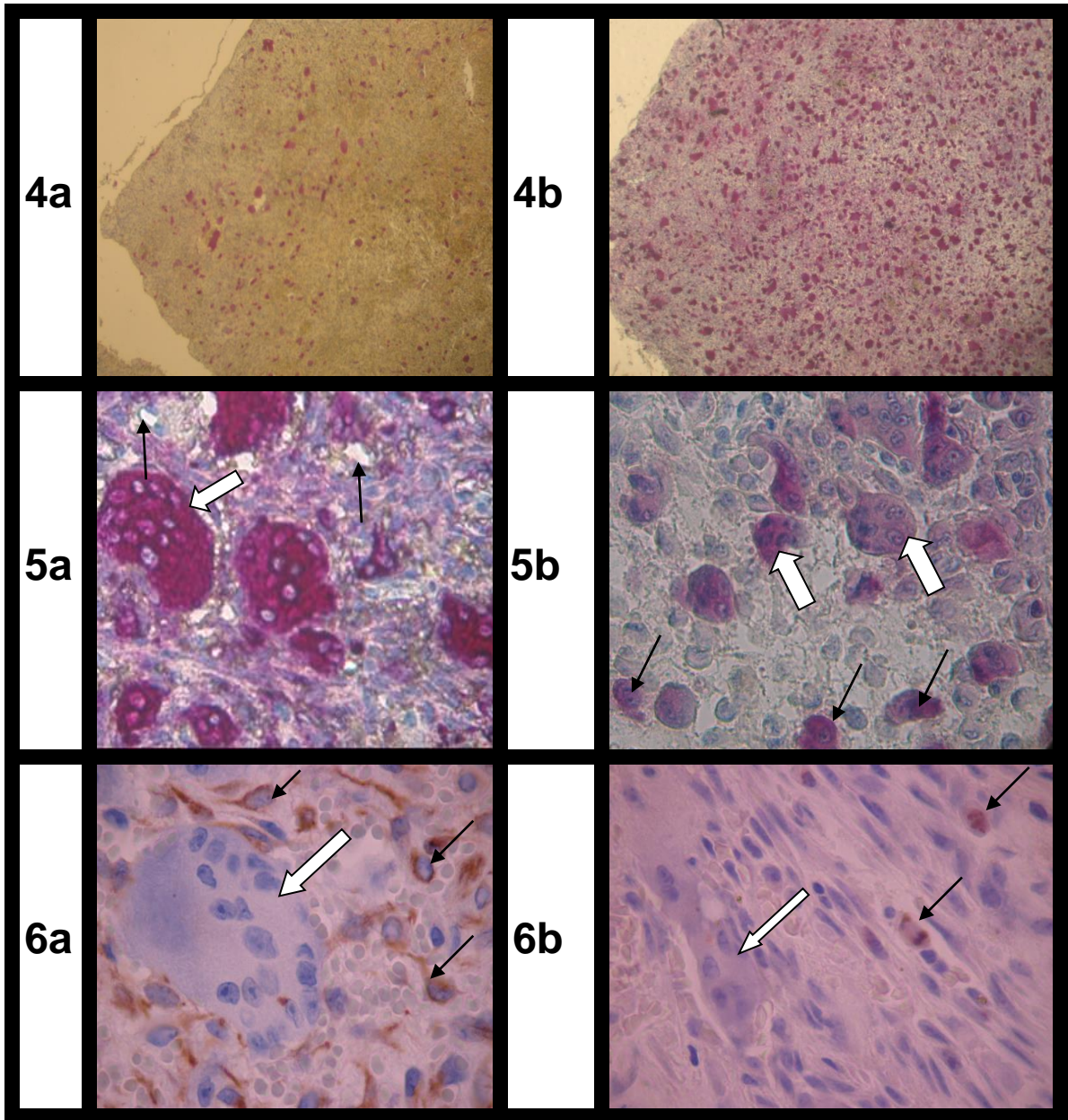
2b. Fotografía de lesión a células gigantes con aumento de 400 x, más zoom óptico de 3x. Células gigantes multinucleadas () en relación a hemosiderina que se ve de color azul ().

Figura 3. Tinción con técnica Tricrómico de Masson.

3a. Fotografía de lesión a células gigantes con aumento de 100 x más zoom óptico de 3x. Se observa área con abundantes células gigantes (←→) y trabéculas de tejido óseo que se observa de color verde claro (⇐⇒).

3b. Fotografía de lesión a células gigantes con aumento de 400x, más zoom óptico de 3x. Se ve una células gigante (↔), cerca del tejido óseo (⇐⇒) con osteoblastos en su periferia (→).

Figuras 4, 5, 6. Imágenes de lesiones centrales y periféricas a células gigantes





LEYENDA DE IMÁGENES

Figura 4. Tinción TRAP. Fotografías de cortes histológicos con aumento 100x más zoom óptico de 3x.

4a. Caso nº 9 de GPCG, de densidad de celular (número de células por campo) TRAP (+) cercana al promedio observado entre los casos con este diagnóstico. Esta microfotografía fue obtenida con un menor aumento que el utilizado para los análisis que fue de 400 x. En este caso se encontró un total de 47 células en toda la superficie estudiada. Células TRAP (+) se ven como estructuras redondeadas o irregulares de color fucsia.

4b. Caso 6 de GCCG, de alta densidad de células TRAP (+), imagen muestra un área analizada pero con menor aumento lo que permite apreciar mejor la densidad celular. En este caso se encontró un total de 112 células en 20 campos (0,6 mm²). Células TRAP (+) se ven como estructuras redondeadas o irregulares de color fucsia.

Figura 5. Tinción TRAP. Fotografías de cortes histológicos con aumento de 400 x más zoom óptico de 3x.

5a. Caso nº 5 de GPCG. Se observan varias células gigantes multinucleadas de distintas formas y tamaños de color púrpura oscuro. El fondo celular se observa con células fusadas y ovoides que no se tiñen con esta tinción. La célula gigante de mayor tamaño () presenta un área de 2336,33 μm^2 . Las flechas negras muestran cortes transversales de vasos sanguíneos ()).



5b. Caso nº 12 de GCCG. Área de varias células TRAP (+), se ven células de diferentes tamaños, algunas con varios núcleos ()) y otras más pequeñas, mononucleares ()).

Figura 6. Tinciones con marcadores Inmunohistoquímicos.

6a. Fotografía de lesión de células gigantes con aumento de inmersión 1000x, inmunotinción para Vimentina. Se ve el citoplasma de las células de origen mesenquimático de color café (←→), alrededor de una célula gigante

(⇒). Con este aumento se distinguen claramente sus núcleos.

6b. Lesión de células gigantes con aumento de inmersión 1000x, tratadas con Ki-67. De color café se puede ver los núcleos de las células que se encuentran en alguna etapa del ciclo celular, incluso uno en etapa anafase de la mitosis (→). Se ve también un célula gigante (⇔).

8. DISCUSIÓN

La muestra de GCCG que conformó este estudio presenta una concordancia con lo descrito en la literatura extranjera respecto a la edad, distribución por sexo y ubicación más frecuente de esta patología. Se menciona que el GCCG puede desarrollarse a cualquier edad, pero que afecta en un 60% a menores de 30 (2), el mismo porcentaje que se observó en esta muestra. Con respecto al sexo se encontró una predilección por las mujeres de un 75%, en la literatura se ha mencionado que podría estar relacionado con la presencia de receptores de estrógenos en las células que conforman la lesión (18,19). Los casos fueron más frecuentes en la mandíbula (60%) que en el maxilar superior, lo que concuerda con otros estudios (2,7, 9).

En el GPCG no se observaron diferencias según sexo, el porcentaje que se vio fue de un 50% para cada género, a diferencia de la literatura, donde se menciona que las mujeres son afectadas en mayor medida (25). Aunque existen estudios que hablan de una diferencia poco marcada entre ambos sexos, relación hombre-mujer de 1:1,5 (24). El rango de edad observado fue amplio aunque se vio que existe un alto porcentaje en sujetos jóvenes (30% en menores de 30 años) y el mayor porcentaje de casos se ubica en el rango entre 30 y 40 años. En la literatura se describe que puede presentarse a cualquier edad (26) pero que sería más frecuente en sujetos entre 40 y 60 años (40%) (25). Se encontró un mayor porcentaje

en el maxilar que en mandíbula.

En el examen microscópico de las lesiones se encuentra en ambas patologías un tejido muy similar, conformado por células mononucleares tipo fibroblastos de formas ovoídeas y fusiformes, vasos sanguíneos con eritrocitos en su interior, así como también eritrocitos extravasados. Además se observó presencia de hemosiderina en cantidades variables, hueso en formación con osteoblastos en su superficie y, en algunas ocasiones, zonas de reabsorción ósea con presencia de osteoclastos.

Gracias a la técnica TRAP (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase), fue posible observar de manera muy clara las células gigantes multinucleadas de diversos tamaños y formas, ya sea agrupadas o solitarias; así como también células mononucleares TRAP (+) que tendrían también esta capacidad de teñirse al poseer esta enzima propia de los Osteoclastos. Estas células mononucleares o menores corresponderían a células precursoras de las células gigantes de este tipo de lesiones, derivadas de la línea granulocito/macrófago (33). También se ha hablado de una dualidad fenotípica de estas células gigantes, con características de macrófagos y osteoclastos. La diferenciación osteoclástica explicaría la buena respuesta de los GCCG al tratamiento con corticoesteroides intralesionales los cuales provocarían apoptosis de las células tipo Osteoclastos (17) y además los buenos resultados que se obtienen al administrar calcitonina (18).

En este estudio al contar el número de células TRAP (+) observamos que en el GCCG el número fue muy variable, los rangos de células por campo analizados se encontraban entre 16 y 213 células. El promedio de células por caso fue de 64,6 células en un área de 0,6 mm². Es importante destacar que existió una mayor variabilidad con respecto al número de células de los GPCG cuyo rango fue entre 30 y 94 células, el promedio de células fue de 55,9 células en un área de 0,6 mm², además la mayoría de las células se encontraron cerca del promedio. La variabilidad de los resultados en los GCCG podría explicar las diferentes variantes clínicas de mayor o menor agresividad que presentan estas lesiones, y sería una variable interesante de estudiar con una adecuada y estandarizada clasificación clínica de agresividad. En esta muestra se desconoce si los casos analizados fueron agresivos o no agresivos. Se observó que habían más células TRAP(+) en los GCCG, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa al comparar los casos, pero si lo fue al comparar todos los campos analizados.

Al medir las células se encontró que existe una tendencia de las células TRAP(+) a ser mas grandes en los GPCG. A pesar que, al comparar los promedios de tamaño celular de los casos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, esta diferencia en cambio, si se halló cuando se compararon todos los campos analizados.

Estos resultados podríamos decir, que no concuerdan totalmente con

lo esperado debido a que desde un punto de vista clínico las lesiones periféricas se comportan en forma más benigna y, en la literatura se menciona que las lesiones con células gigantes de mayor tamaño y con mayor número de células gigantes serían más agresivas. En el estudio de Ficarra y cols. (11), el primer estudio citométrico de estas patologías, se comparan lesiones clínicamente agresivas y no-agresivas a células gigantes de los huesos maxilares. Estos autores determinaron que las lesiones más agresivas tendrían una mayor cantidad de células gigantes multinucleadas (de tres o más núcleos) y además mayor superficie fraccional o tamaño ocupado por estas células. Sin embargo, en esta publicación no se describen los tamaños celulares para lesiones periféricas y lamentablemente no se encontraron referencias publicadas que valoren el tamaño y número de las células gigantes que conforman los GPCG para comparar nuestros resultados. Los valores de tamaño de las células de los GCCG publicados por Ficarra (11) fueron obtenidos calculando la superficie fraccional, por lo que no fue posible comparar con nuestros resultados de área.

Por otro lado, debemos considerar que con la técnica de tinción TRAP utilizada en nuestro estudio estamos evidenciado células gigantes de menor tamaño que en muestras teñidas con técnica corriente H-E, las que muchas veces no pueden ser observadas, debido a que son fácilmente confundidas con las denominadas células del estroma. Además, estamos identificando células que son mononucleares TRAP(+) que también fueron incorporadas en las cuantificaciones.

Es importante destacar que estas células gigantes, aunque comparten la capacidad de teñirse con esta técnica al igual que los osteoclastos, difieren de estos en sus características morfológicas como la polarización de los núcleos y el ribete en cepillo que se observa cuando los osteoclastos están adheridos al hueso.

No parece haber relación entre mayor tamaño de células y una mayor agresividad de la lesión, por lo menos al comparar nuestros resultados de los promedios de área celular de las lesiones de GCCG y GPCG. Sin embargo, se debe mencionar que los valores encontrados en los GCCG, fueron más variables, hallándose un caso que supera considerablemente en área a todas las demás ($1313,79 \mu m^2$), pero por otra parte el caso con células más pequeñas también fue encontrado entre los GCCG con una superficie promedio de $396,1 \mu m^2$.

Es posible deducir que el comportamiento del GCCG se deba a la acción que tienen las células gigantes en relación a su número, más que al tamaño. Además el total de células contadas en todos los campos también fue mayor en los GCCG, 1292 células, equivalente a un promedio de 3,23 células por campo; comparado con 1117 células del GPCG, igual a 2,79 células por campo, promedios que presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,014$, GL 798).

Es importante considerar que la agresividad de estas lesiones como la capacidad de recurrencias podría no estar asociada exclusivamente a las células gigantes. Esto ya había sido mencionado por Ficarra y cols. (11) en la discusión de sus resultados. Por eso nosotros decidimos demostrar capacidad proliferativa en las denominadas células del estroma las cuales pueden tener un rol más protagónico en estas lesiones.

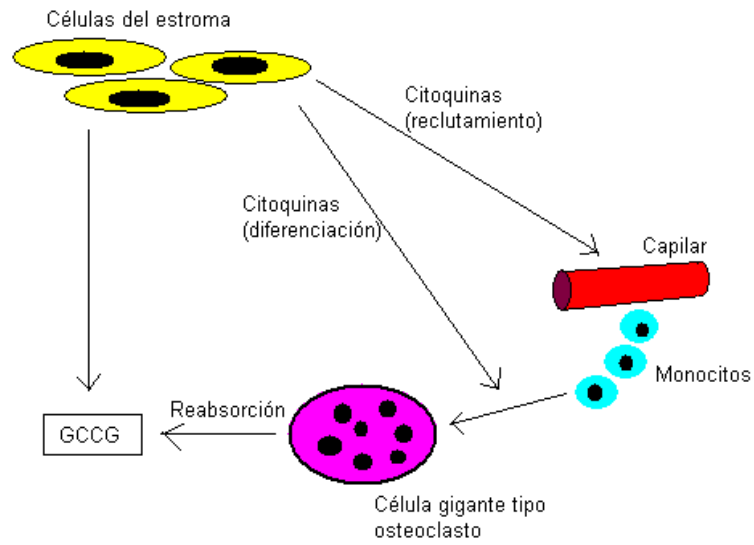
En este trabajo los valores pueden estar influenciados, no sólo por el hecho de que se desconocía la agresividad de las lesiones, sino también por su tiempo de evolución que es casi imposible de determinar con exactitud, por lo que podrían haber estado en distintas etapas de evolución de la patología, así como también es posible que existan diferencias en las características histomorfológicas en relación a la edad del paciente y a la ubicación de la lesión en el maxilar superior o inferior.

Para la diferenciación entre los tumores de células gigantes y los GCCG ha existido desde hace muchos años una controversia, Waldron y Shafer (12) indicaron que estas lesiones serían similares y probablemente idénticas y que a consecuencia de la anatomía de los maxilares estas serían diagnosticadas más temprano y tendrían un acceso quirúrgico más simple (12). En la literatura (8, 34) se menciona que los GCCG serían exclusivos de los maxilares, mientras que el Tumor Verdadero sería de los huesos largos. El tumor de células gigantes es agresivo con tendencia a recurrir y con una posibilidad de transformación maligna entre un 15% a 30 % de los casos (35). La principal diferencia de estas lesiones desde un punto de vista histopatológico se basaría en el tamaño de sus células, el tumor tendría células más grandes y un comportamiento más agresivo.

En cuanto a la evaluación de las características de las células que conforman estas lesiones no observamos proliferación celular entre las células gigantes multinucleadas, es decir, estas no se encuentran en

ninguna etapa del ciclo celular, por lo que no se estarían multiplicando. Esto era esperable debido a que la formación de células multinucleadas se debe más bien a la fusión de mononucleares diferenciadas (33). Si se observaron células positivas para Ki-67, entre las células tipo fibroblastos del llamado estroma. Se piensa que estas células fusiformes reclutan monocitos e inducen a éstos a diferenciarse en células gigantes tipo osteoclasto a través de la liberación de citoquinas (36) (Figura 7).

Figura 7. Hipótesis de formación de células gigantes



Se observó que en su mayoría las células mononucleares de las lesiones tienen origen mesenquimático, ya que se obtuvo tinción positiva para el marcador inmunohistoquímico Vimentina. En cambio en las células gigantes, no se observó positividad para éste marcador.

No se observó células con positividad para CD-45, marcador de células de origen hematopoyético.

Los cortes teñidos con marcadores inmunohistoquímicos no fueron analizados cuantitativamente, sino sólo de manera descriptiva, ya que no se pudo lograr la tinción en todos los casos debido a pérdida de la inmunorreactividad de algunas biopsias. Esto se puede explicar por la técnica o tiempo de fijación a la cual fue sometida la biopsia, previo a las etapas de laboratorio. En este caso, al estudiarse casos de patologías cuyas biopsias se encontraban archivadas, no es posible manejar esta variable.

En los últimos años se han publicado algunos artículos que muestran terapia de lesiones centrales a células gigantes con diversos medicamentos: Inyecciones intralesionales con corticoesteroides lograrían importante disminución de estas lesiones osteolíticas, incluso en algunos casos llegando totalmente a la neoformación ósea (17). La Calcitonina también ha sido utilizada con éxito en lesiones a células gigantes de los maxilares (18,19). Se ha publicado el uso de Bifosfonatos para el tratamiento de Tumor a Células Gigantes. Se conoce que esta droga es usada comúnmente para el tratamiento de osteoporosis y además en algunos casos de tumores malignos con tendencia a producir metástasis ósea debido a su rol en la inhibición de los Osteoclastos. Más recientemente se ha determinado que el uso de Bifosfonatos en inyecciones intralesionales es capaz de provocar, ya sea en las células tipo osteoclastos como en los fibroblastos del estroma, inducción de apoptosis o muerte celular programada (22).

La incorporación de análisis citométricos junto a la tipificación de las poblaciones celulares predominantes en estas lesiones pueden ser de utilidad para estimar, junto a las características clínicas, agresividad de estas lesiones y podrían ser de utilidad para la evaluación de la efectividad de estas nuevas técnicas de tratamiento médico que están siendo incorporadas recientemente en la literatura.

9. CONCLUSIONES

1. En los Granulomas a Células Gigantes, tanto Centrales como Periféricos existen células con diferenciación osteoclástica, que corresponden a células gigantes multinucleadas como también a células mononucleares.
2. Los Granulomas Centrales a Células Gigantes (GCCG) tienen un mayor número de células TRAP(+) por campo comparados con los Granulomas Periféricos a Células Gigantes (GPCG) y además suelen tener mayor variabilidad en la cantidad de células entre los distintos casos.
3. Los Granulomas Periféricos a Células Gigantes (GPCG) presentan, en general, células TRAP (+) de una mayor superficie que los GCCG.
4. En el análisis comparativo por casos se observó una tendencia a un mayor número de células en los GCCG, pero células de mayor tamaño en los GPCG, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

5. Se evidenció actividad proliferativa entre las células mononucleares que conforman las lesiones, pero no de las células gigantes multinucleadas.
6. Células mononucleares que conforman las lesiones tienen características de diferenciación mesenquimática.
7. No se observaron células positivas para el marcador de diferenciación de origen hematopoyético en las lesiones de GPCG y GCCG.

10. RESUMEN

Los Granulomas a Células Gigantes Centrales (GCCG) y Periféricos (GPCG), se caracterizan por presentar células gigantes sobre un fondo de células fusiformes mononucleares. Las características clínicas de ambas patologías están bien caracterizadas, pero no se conoce totalmente el origen de sus células ni su patogénesis. Nuestro objetivo fue comparar las características citométricas, de diferenciación y proliferación de las poblaciones celulares de estas lesiones.

Metodología: Se seleccionaron 20 casos de cada lesión del archivo del Instituto de Referencia de Patología Oral de la Universidad de Chile (IREPO), entre los años 1994 y 2005. Se realizó tinción enzimática TRAP e inmunohistoquímica Ki-67, Vimentina y CD-45 para caracterizar los tipos celulares y evidenciar proliferación celular. Se fotografiaron 20 campos al azar para cada caso, se contó el número y se midieron las áreas de las células TRAP(+).

Resultados: En los GCCG y GPCG, células gigantes y algunas mononucleares fueron TRAP (+), por lo tanto de diferenciación osteoclástica. Los GCCG presentaron más células que los GPCG en un campo de 0.03 mm², y además, una mayor variabilidad entre los campos analizados. Las células de los GPCG fueron de mayor tamaño al comparar los promedios por campo. En células del tipo fibroblastos se evidenció proliferación celular. Se demostró la presencia de células de origen

mesenquimático rodeando a las células gigantes, pero éstas últimas no fueron positivas para Vimentina. No se observaron células positivas para CD-45.

Conclusiones: Las células de los GCCG y GPCG coinciden en presentar diferenciación osteoclástica y mesenquimática, pero difieren en tamaño celular y densidad por campo de células TRAP (+). En los GCCG existe una mayor variabilidad citométrica lo que podría estar involucrado en la mayor agresividad que pueden presentar algunos casos de esta patología.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Basili A, Castellón L, Montini C, Martinez B. Granulomas a Células Gigantes, comportamiento clínico, radiográfico e histopatológico. Rev Dent Chile 1997; 88 (3): 4-6.

2) Neville B, Damm D, Allen C. Oral and maxillofacial Pathology. 4^a edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995: 453-455, 373-374.

3) Regezi JA. Discussion, Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55: 1112-1113.

4) Itonaga I, Hussein I, Kudo O, Sabokbar A, Watt-Smith S, Ferguson D, Athanasou NA. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. J Oral Pathol Med 2003; 32(4):224-31.

5) Ciappetta P, Salvati M, Bernardi C, et al. Giant Cell reparative granuloma of the skull base mimicking an intracranial tumour; Case report and review of the literature. Surg Neurology ,1990; 33-52.

6) Caskey PM, Wolf MD, Fechner RE. Multicentric giant cell reparative granuloma of the small bones of the hand. A case report and review of the literature. Clin Orthop. 1985; 193-199.

7) Auclair PL, Cuenin P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 197-208.

8) Jaffe HL. Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jaw bones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1953; 6: 159-175.

9) Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 199-208.

10) Mansuy M, Ochsenius G, Rojas R. Granuloma de células gigantes: Análisis de 84 casos. *Rev Fac Odont Univ de Chile* 2002; Vol. 20 N°1.

11) Ficarra G, Kaban LB and Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: A clinicopathologic and cytometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 44-49.

12) Waldron CH, Shafer W. The central giant cell reparative granuloma of the jaws, an analysis of 38 cases. *The American Journal of Clinical Pathology* 1966; 45 (4): 437-447.

13) Choung R, Kaban LB, Kozaakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. J Oral Maxillofac Surg. 1986; 44: 708-713.

14) Cohen M. Management of Huge Central Giant Cell Granuloma of the Maxilla. J Oral Maxillofac Surg 1998; 46: 509-513.

15) Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner M, Buchner a. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 720-726.

16) Roberson J, Crocker D. The diagnosis and treatment of central giant cell granuloma. JADA 1997; 128: 81-84.

17) Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for giant cell granuloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 161-6.

18) Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, et al. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: Report of two cases. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57: 848.

19) Pogrel MA. Calcitonin Therapy for central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 649.

20) de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, Koole R, Wirds JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaws with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999 Oct; 28(5): 372-6.

21) Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 1103.

22) Cheng YY, Huang L, Lee KM, Xu JK, Zheng MH, Kumta SM. Bisphosphonates induce apoptosis of stromal tumor cells in giant cell tumor of bone. *Calcif Tissue Int.* 2004 Jul;75(1):71-7.

23) Chaparro AV, Berini L, Gay C. Granuloma periférico de células gigantes. A propósito de 5 casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral, Cir Bucal* 2005; 10: 48-57.

24) Giantsanti JS, Waldron CA. Peripheral giant cell granuloma. Review of 720 cases. *J Oral Surg* 1969; 27: 787-791.

25) Kfir Y, Buchner A, Hansen LS. Reactive lesions of the gingiva. A clinicopathological study of 741 cases. *J Periodontol* 1980; 51: 655-661.

26) Esmeili T, Lozada-Nur F, Epstein J. Common benign oral soft tissue masses. *Dent Clin North Am* 2005 Jan; 49(1):223-40.

27) Gunhan M, Gunhan O, Celasen B, Mutlu M, Bostancitt. Estrogen and progesterone receptors in the peripheral giant cell granuloma, of the oral cavity. J Oral Sci 1998; 40 (2): 57:60.

28) Katsikeris N, Kakarantza-Angelopoulou E, Angelopoulos AP. Peripheral giant cell granuloma. Clinicopathologic study of 224 new cases and review of 956 reported cases. Int J Oral Maxillofac Surg 1988;17:94-98.

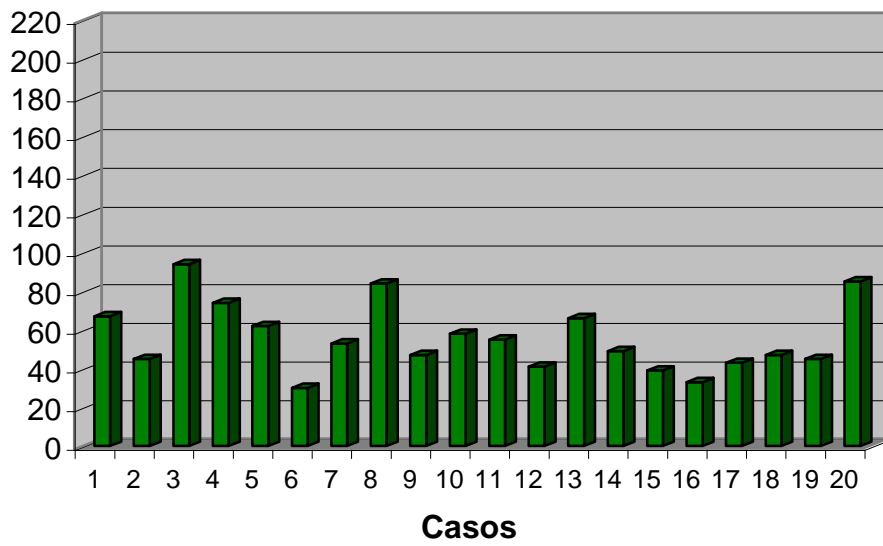
29) Bodner L, Peist M, Gatot A, Fliss DM. Growth potential of peripheral giant cell granuloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997 May; 83 (5): 548-51.

30) Nedir R, Lombardi T, Samsom J. Recurrent peripheral giant cell granuloma associated. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1997; 83: 381-84.

31) Robinson PA, Hume WJ, Mighell AJ. Peripheral giant cell granuloma, A clinical study of 77 cases from 62 patients, and literature review. Oral Dis 1995; 1:12-19.

32) Liu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. J Oral Pathol Med 2003; 32(6):367-75.

N° de células



and osteoclast
ofac Surg. 1997

hilipsen HP. A
t cell granuloma
l Pathol 1974; 3

(5): 217-23.

35) Hutter RVP, Worcester JN, Francis KC, Foote Jr FW, Stewart FW.
Benign and malignant giant cell tumors of bone: a clinico-pathological
analysis of the natural history of the disease. Cancer 1962; 15: 653-90.

36) Regezi JA, Pogrel A. Comments on the pathogenesis and medical
treatment of the central giant cell granulomas J Oral Maxillofac Surg. 2004
Jan; 62 (1): 116-118.